

論文審査の結果の要旨

氏名：松 井 智 行

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Involvement of medullary microglial activation in facial skin incision-induced mechanical allodynia following neonatal facial injury

（新生児期顔面部損傷後における顔面皮膚切開誘発機械アロディニアに対する延髄ミクログリア活性化の関与）

審査委員：（主 査） 教授 小 林 真 之

（副 査） 教授 白 川 哲 夫

教授 浅 野 正 岳

教授 篠 田 雅 路

新生児期の組織損傷により、侵害情報伝達機構が変調することが知られている。例えば、新生仔ラットの末梢部に炎症が生じると、成熟期において侵害受容ニューロンの興奮性が増強し、熱痛覚過敏が発症する。最近、新生仔ラットの顔面皮膚切開（facial skin incision in neonate: NFI）により、成熟期における同部切開（facial skin incision in adulthood: AFI）によって誘発される機械アロディニアが増悪することが報告された。この原因の一つとして、三叉神経節内サテライト細胞の活性化を介した三叉神経節ニューロン興奮性の増強が示唆されている。このように、新生児期の組織損傷による末梢神経系の機能変化については報告されているが、中枢神経系の機能変化については不明な点が多い。そこで、本研究では、新生児期の口腔顔面領域組織損傷に起因した中枢神経系での成熟期の口腔顔面痛増強メカニズムを解明することを目的とした。

口髭部切開痛モデルにおいて7週目から隔日で12日間、機械逃避閾値（mechanical head withdrawal threshold: MHWT）を測定した。次に、口髭部を支配する二次ニューロンが存在する三叉神経脊髄路核中間亜核および尾側亜核（Vi/Vc）のII枝領域におけるミクログリアの活性化とサイトカインの一つであるIL-1 β の発現について、活性化ミクログリアの指標となるIba1およびIL-1 β の抗体を使用して免疫組織化学的手法を用いて解析した。さらに、AFI前日から5日後まで7日間、イソフルレン吸入麻酔下にてミクログリアの活性化阻害薬であるミノサイクリン（30 mg/kg）または生理食塩水を1日1回腹腔内投与し、10日目においてMHWTおよびVi/VcにおけるIba1陽性細胞数を測定した。

その結果、以下の結果を得た。

1. 口髭部のMHWTは、Sham+Sham群とNFI+Sham群と比較してSham+AFI群で2日目から4日目まで、NFI+AFI群では2日目から12日目まで有意に減少した。
2. AFI後10日目において、AFI単独群でVi/VcのII枝領域の活性化Iba1陽性細胞数の増加傾向が認められ、これはNFIによってさらに増加した。またAFI単独群と比較してNFI後のAFIによって（NFI+AFI群）IL-1 β 発現が増加した。
3. AFI後10日目において、ミノサイクリン投与によって、NFI+AFI群の活性化Iba1陽性細胞数の増加は生理食塩水投与群と比較して有意に抑制された。
4. NFI+AFI群での10日目のMHWTの低下は、ミノサイクリン投与によってAFI前またはSham + AFI群10日目のMHWTと同程度まで回復した。

以上のことから、NFIによってAFI後の延髄ミクログリアの活性化期間が延長し、長期にわたる機械的アロディニアが引き起こされることが示唆された。したがって、活性化ミクログリアから放出されたIL-1 β によるVi/Vcの侵害受容ニューロンの興奮性増強により、機械アロディニアが生じたと考えられる。本研究成果は神経科学ならびに関連歯科臨床分野に寄与することが大であると考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和3年3月10日